

**JP6502194T****Patent number:** JP6502194T**Publication date:** 1994-03-10**Inventor:****Applicant:****Classification:****- International:** **A61K9/00; A61K9/20; A61K9/00; A61K9/20; (IPC1-7):**  
A61K9/20; A61K9/50**- european:** A61K9/00M18B; A61K9/20K2; A61K9/20K2B**Application number:** JP19920502647T 19920721**Priority number(s):** FR19910009245 19910722; WO1992FR00715  
19920721**Also published as:**WO9301805 (A)  
EP0548356 (A1)  
FR2679451 (A1)  
EP0548356 (B1)  
AU666666 (C)**Report a data error he****Abstract not available for JP6502194T****Abstract of corresponding document: FR2679451**

A rapidly disintegratable multiparticulate tablet having a mixture of excipients which is suitable for imparting a disintegration rate such that the tablet disintegrates in the mouth in an extremely short time, particularly in less than sixty seconds. The tablet is characterized in that the active substance is present the form of coated microcrystals or optionally coated microgranules.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-502194

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)3月10日

(51) Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 9/20

E 7329-4C

9/50

J 7329-4C

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-502647  
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)7月21日  
 (85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)3月22日  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR92/00715  
 (87) 国際公開番号 WO93/01805  
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)2月4日  
 (31) 優先権主張番号 91/09245  
 (32) 優先日 1991年7月22日  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 ラボラトワール プログラファルム  
 フランス国 28170 シャトゥヌブーエン  
 ティメレ ゼッド、イ. セン タムール  
 (番地なし)  
 (72) 発明者 ケゼン, ジェラルール  
 フランス国 28320 ガラルドン エンバ  
 ース ドゥ ラ マネ 4  
 (72) 発明者 ブルナ, エチエンヌ  
 フランス国 28000 シャルトレ レジダ  
 ン デ カルノ プラス ジャン ムーレ  
 ン 9  
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急速崩壊性多粒子状錠剤

(57) 【要約】

賦形剤混合物が、口中で錠剤が極めて短時間、特に60秒より短い時間で崩壊するような崩壊時間を与えるのに適してしる、急速崩壊性多粒子状錠剤で、有効物質が被覆された微結晶、または被覆または非被覆の微粒子の形状で存在することを特徴とする。

## 特表平6-502194(2)

## 特許請求の範囲

1. 成形剤を含む物が、口中で溶解が始めて短時間、特に60秒より短い時間で溶解するようになされた多粒子状剤において、成形剤が被覆された微粒子、または被覆または非被覆の微粒子の形状で存在することを特徴とする急凍乾燥性多粒子状剤。

2. 成形剤の被覆物が一種または数種の樹脂、一種または数種の膨脹剤または可溶性を含むことを特徴とする、請求項1に記載の成形剤。

3. 成形剤の組成物が、カルボキシノアルキルセルロース型または不溶膜状PVF膜の一種または数種の樹脂、

膨脹剤、加工剤、あるいは被覆セルロース型の、一種または数種の膨脹剤、および

場合によっては、膨脹圧縮を含む成形剤の組成物であることを特徴とする、請求項1に記載の成形剤。

4. 小児科分野での使用に関しては、口中、コップの水の中、錠剤あるいはワグネル等の半錠状食物中で溶解可能で、製剤科分野に関しては、粉剤用茶碗中で溶解可能であることを特徴とする、請求項1、2または3に記載の成形剤。

5. 以下よりなる有効物質の群の少なくとも一つを、被覆された微粒子の形状で含むことを特徴とする、請求項1乃至4のいずれかに記載の成形剤。

腎臓病薬、利尿薬、強心薬、抗炎症剤、抗血管収縮薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗不安剤、神経鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、消化助剤、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、駆虫剤、抗胃腸剤、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血液凝固作用薬、抗

## 明細書

## 急凍乾燥性多粒子状剤

本発明は急凍乾燥性多粒子状剤、すなわち口で溶解し易いもの上に置かれた場合、迅速しやすい溶解速度と共に形成することにより、60秒以内に溶解するようになされた多粒子状剤、口で溶解する際の形状に関する。

製造方法はカルボキシノアルキルセルロース等の樹脂と加工剤などの膨脹剤を含む成形剤の組成物によって決まる。

有効物質あるいは有効薬素は上記の成形剤と混合され、つづいてその組成物にエタリン酸マグネシウムのような膨脹剤を加えた後、乾燥化される。

患者は、予知外にまた驚くべきことに、被覆または非被覆の微粒子または微粒子の形状の有効物質を、上記のように定規される高溶解速度を持つ多粒子状剤に導入することが可能であるということを見出した。それゆえに、ほとんどの有効物質、とりわけその効果がより好ましくないものを、患者が服用するのを容易にするような急凍乾燥性多粒子状剤を開発、医師が任意に利用することが可能となる。また、上記の被覆または非被覆の微粒子または微粒子が、多粒子状剤の形状に形成された後で、味を隠し、胃への低酸性を与え、有効薬素の放出を制御するといった初期の性質を保持するので、この薬剤を用いることにより、胃の低酸性や腸の刺激などの多様な性質を持つ、上記の有効物質を摂取することが可能となる。

従来として、人や動物に用いることが可能で、口で溶解する薬剤が極めて短時間、とりわけ60秒より短い時間で溶解する薬剤をその成形剤を含む物が有する。本発明による急凍乾燥性多粒子状剤は、有効物質が、被覆または非被覆の能力を有する被覆または非被覆の微粒子または微粒子の形状であることを特徴とする。

上記薬剤の優れた実施形態の一つは、

カルボキシノアルキルセルロース型または不溶膜状PVF膜の一種または数種の樹脂、

膨脹剤、加工剤、膨脹剤の膨脹剤、中気候乾燥不全の膨脹剤、利尿剤、食欲抑制剤、抗不安剤、抗鬱薬、強心薬、抗感染剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗不安剤、神経鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、消化助剤、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、駆虫剤、抗胃腸剤、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血液凝固作用薬、抗

6. 以下よりなる有効物質の群の少なくとも一つを、被覆された微粒子の形状で含むことを特徴とする、請求項1乃至4のいずれかに記載の成形剤。

腎臓病薬、利尿薬、強心薬、抗炎症剤、抗血管収縮薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗不安剤、神経鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、消化助剤、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、駆虫剤、抗胃腸剤、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血液凝固作用薬、抗

カルボキシノアルキルセルロース、膨脹剤、カルボキシノアルキルセルロースなどの加工剤

あるいは被覆セルロースなどからなる、一種または数種の膨脹剤、および場合によっては、95%のブドウ糖等からなる膨脹圧縮を含む成形剤の組成物である。

また、本発明の優れた実施形態の一つは、有効物質が、被覆された微粒子の形状で、有効物質として以下の群より選ばれる少なくとも一つを含む本発明による薬剤である。

腎臓病薬、利尿薬、強心薬、抗炎症剤、抗血管収縮薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗不安剤、神経鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、消化助剤、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、駆虫剤、抗胃腸剤、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血液凝固作用薬、抗

例の優れた実施形態は、有効物質が、被覆または非被覆の能力を有する、被覆または非被覆の微粒子の形状で存在し、有効物質として以下の群より選ばれる少なくとも一つを含む本発明による薬剤である。

腎臓病薬、利尿薬、強心薬、抗炎症剤、抗血管収縮薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗不安剤、神経鎮痛薬、中枢神経系鎮痛剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止めの剤、緩下剤、便秘薬、消化助剤、コレステロール低下剤、カルモン、解毒、駆虫剤、抗胃腸剤、心臓薬作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血液凝固作用薬、抗

本発明の薬剤はどのような使用法にも容易に使用できるので、その使用に限りは利点がある。上記の薬剤はいかなる状況（動物中、液体中など）でも



## 特表平6-502194 (4)

18、4mgのムードラジック	627、5mg
樹状のポリビニルピロリドン	60mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	70mg
「スター1500 (STAPCE 1500)」という商標で	
市販されているデンプン	100mg
甘味料	40mg
芳香料	22、5mg
合計	650mg

ムードラジックは、メタクリル酸の重合体である。

前記樹状は、以下のように製造される。

パラメタコール樹脂を、空気乾燥装置に導入し、ムードラジックとムードラジックE-100 (メタクリル酸のエステルの中性ポリマー) 溶液に溶解したコゲインを、その上に散布する。

位置をよるいにか、乾燥されたパラメタコールを、乾燥と共に混合装置内で乾燥条件下で均一化する。

分配と乾燥化は、圧力が15mmで曲率半径が20mmのパンチを装備した圧縮機で行われる。

圧力は15±1+0.5mmである。そのようにして得られた錠剤の密度は15±0.5mmである。口での乾燥速度は15から20秒である。

## 実施例4

乾燥されたイブプロフェン (Ibuprofen) 結晶に基づく急凍乾燥性多粒子状錠剤本発明に基づく錠剤は、その組成が以下であるように製造される。

成分：	
イブプロフェン (10mgエチルセルロースを含む)	440mg
樹状のポリビニルピロリドン	120mg
「スター1500」という商標で	

乾燥性は、パン内で古典的な方法に従って中核錠剤をドキシサイクリンで被覆して製造され、その後、その乾燥性をムードラジックとまたコーティングパン内で乾燥する。

錠剤は、位置をよるいにか、ドキシサイクリン乾燥性を、乾燥と共に混合装置内で乾燥条件下で均一化し、分配と乾燥化を、圧力が15mmで曲率半径が11mmのパンチを装備した圧縮機で行う。

圧力は15±1+0.5mmである。そのようにして得られた錠剤の密度は15±0.5mmである。口での乾燥速度は15から20秒である。

特許として、この項目を繰り返すことが有用になるように、その製造の過程と方法を上で十分に説明した急凍乾燥性多粒子状錠剤を以下に示しており、以下のことが理解される。

それは、高い水準の技術 (組成物の放出、胃への吸収性、味のマスキングの制御) と、製造過程において被覆するという方法による多粒子状、及びその制御が口中で起こるという事実に基づく高い安全性とを備えた錠剤である。

それは、以前には存在しなかった多量の組成物及び被覆の制御に基くより良い可能な形状を構成する。

それは、同じ錠剤形状が、口中で、コップの水で、あるいは例えば幼児や乳児のためのヨーグルトのような液体または半固形の食品、あるいは飲用容器でのしように関連した船舶のための食品、の中で溶解されるのと同時に、非常に緩慢で溶解である。

それは、異なる形状を必要とする被覆人に処方することである、単一の錠剤形状を構成する。即ち、それはその最大径で考えられ、口とつながるいくつかの開口を付けた場所と分割される形状に乾燥された組成物、全体で、あるいは患者の咀嚼や消化に応じて、パンチ形状により分割できるようにした部分に分けて投与するという方法で投与することができる。投与すべきこと、分割である多粒子状錠剤を投与することが明らかになったことである。

それは、さらにすべての人々に好適な錠剤形状を構成する。なぜならば、それは錠剤が従来の可動性を示す非常に緩慢な投与方式と投与とを併用することもで

市販されているデンプン	325mg
甘味料	45mg
芳香料	50mg
エタリン酸マグネシウム	5mg
合計	900mg

前記錠剤は、以下のように製造される。

イブプロフェン結晶を、空気乾燥装置に導入し、エチルセルロースのエノール被覆を、その上に散布する。

位置をよるいにか、乾燥されたイブプロフェンを、乾燥と共に混合装置内で乾燥条件下で均一化する。

分配と乾燥化は、圧力が15mmで曲率半径が20mmのパンチを装備した圧縮機で行われる。

圧力は15±1+0.5mmである。そのようにして得られた錠剤の密度は15±0.5mmである。口での乾燥速度は15から20秒である。

## 実施例5

乾燥性に基く急凍乾燥性多粒子状錠剤

成分：

ドキシサイクリンモノハイドレート (doxycycline monohydrate)	
(100mgの組成物を含む) に基づく放出遅延被覆錠	325mg
乾燥性セルロース	142mg
「セピスラブ T 1500 (SEPRITAB T 1500)」という商標で	
市販されているデンプン	90mg
アセバルタム	20mg
芳香料	15mg
合計	600mg

る。

口とつながる部分が、一方で通常いくつかの錠剤形状でなされている投与方法を司るに、他方では通常種々の形状 (例えば異なる濃度の錠剤やカプセル) の錠剤によって得られている錠剤の組成物ともなるという事実は、最も重要な錠剤の特性を構成する。

工業的見地からみた事実では、選択された形状の被覆に対応した、そして選択された形状の錠剤形状に対応した投与ラインの位置ではなく、これは投与ラインでの位置であることを意味している。

特表平6-502194 (8)

国際調査報告

International Search Report  
PCT/JP 92/00718

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>	
IPC <sup>3</sup> A61K 31/00	
According to International Patent Classification (IPC) as to both technical classification and IPC	
<b>B. FIELD OF SEARCH</b>	
Examination was conducted in accordance with the following classification symbols:	
IPC <sup>3</sup> A61K	
Classification was conducted in accordance with the classification symbols as indicated in the field of search	
Examination was conducted in accordance with the classification symbols as indicated in the field of search	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>	
Category	Relevance to the art
1	EP A.0 281 200 (BIST BROADBENT U.V.) 7 September 1988 see claims 1, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1840, 1841, 1842, 1843, 1844, 1845, 1846, 1847, 1848, 1849, 1850, 1851, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1857, 1858, 1859, 1860, 1861, 1862, 1863, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1870, 1871, 1872, 1873, 1874, 1875, 1876, 1877, 1878, 1879, 1880, 1881, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1890, 1891, 1892, 1893, 1894, 1895, 1896, 1897, 1898, 1899, 1900, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1918, 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2